

# Evaluación de la proteína C reactiva, alfa<sub>1</sub>-antitripsina y lipoproteína(a) como potenciales marcadores biológicos asociados al crecimiento del aneurisma de aorta abdominal

M. Vega-De Céniga<sup>a</sup>, M. Esteban-Salan<sup>b</sup>, J.M. Quintana-López<sup>c</sup>,  
A. Barba-Vélez<sup>a</sup>, L. Estallo-Laliena<sup>a</sup>, N. de la Fuente-Sánchez<sup>a</sup>,  
B. Vivians-Redondo<sup>a</sup>, S. García-Gutiérrez<sup>c</sup>, U. Aguirre-Larracoechea<sup>c</sup>

EVALUACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA, ALFA<sub>1</sub>-ANTITRIPSINA  
Y LIPOPROTEÍNA(A) COMO POTENCIALES MARCADORES BIOLÓGICOS  
ASOCIADOS AL CRECIMIENTO DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

**Resumen.** Introducción. Actualmente, la valoración del aneurisma de aorta abdominal (AAA) infrarrenal asintomático se realiza únicamente con pruebas de imagen seriadas. Buscamos un marcador plasmático útil como indicador de la actividad del AAA y potencial valor pronóstico. Pacientes y métodos. Obtuvimos muestras de sangre periférica de 35 pacientes con AAA (13 AAA 30-39 mm; 11 40-49 mm; 11  $\geq$  50 mm) y 35 controles. Determinamos la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR), alfa<sub>1</sub>-antitripsina y lipoproteína(a). Registramos: datos clínicos, diámetro aórtico (ecografía/TC) en el momento de la extracción y crecimiento del AAA en el año previo. Analizamos la correlación entre cada proteína y el diámetro y crecimiento aórticos con los tests de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Spearman y regresión lineal. Resultados. Los pacientes eran mayoritariamente varones (n = 33; 94,3%), con edad  $71 \pm 6,8$  (54-83) años. El diámetro del AAA (n = 35) era  $45 \pm 12$  (30-71) mm, con crecimiento (n = 25)  $3,1 \pm 3,1$  (0-10) mm/año previo. Las tres proteínas presentaban concentraciones mayores en los pacientes que los controles: PCR 4,1 (1,9-7,3) frente a 1,9 (0,5-4,9) mg/L (p = 0,026); alfa<sub>1</sub>-antitripsina 147 (131-168) frente a 125,5 (113,8-135,5) mg/dL (p < 0,0001); lipoproteína(a) 47 (20-117,5) frente a 27 (9-47) mg/dL (p = 0,022). Encontramos correlaciones positivas PCR-diámetro AAA (r = 0,46; p = 0,007) y alfa<sub>1</sub>-antitripsina-crecimiento AAA (r = 0,55; p = 0,004), sin correlación entre lipoproteína(a)-diámetro/crecimiento AAA (p > 0,52). Las concentraciones de PCR estaban influidas por la toma de estatinas (p = 0,036). No existían correlaciones en los controles para ninguno de los marcadores (p > 0,22). Conclusiones. La alfa<sub>1</sub>-antitripsina parece prometedora como marcador biológico de la actividad del AAA. La PCR muestra correlación con el tamaño del AAA, pero se ve influida por las estatinas. Se descarta la utilidad de la lipoproteína(a). [ANGIOLOGÍA 2009; 61: 119-31]

**Palabras clave.** Alfa<sub>1</sub>-antitripsina. Aneurisma de aorta abdominal. Crecimiento aórtico. Lipoproteína(a). Marcadores biológicos. PCR.

Aceptado tras revisión externa: 26.06.09.

<sup>a</sup> Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao-Usansolo. <sup>b</sup> Servicio de Bioquímica. Hospital de Galdakao-Usansolo. <sup>c</sup> Unidad de Investigación. Hospital de Galdakao-Usansolo. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Correspondencia: Dra. Melina Vega de Céniga. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao-Usansolo. Barrio Labaega, s/n. E-48960 Galdakao-Usansolo (Bizkaia). Fax: +34 944 007 006. E-mail: melina.vegadeceniga@osakidetza.net

Estudio realizado gracias a una beca concedida por la Comisión de Investigación del Hospital de Galdakao-Usansolo.

Trabajo presentado como comunicación oral en el 54.º Congreso Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (Barcelona, mayo de 2008) y como póster en el 22nd Annual Meeting of the European Society for Vascular Surgery (Niza, septiembre de 2008).

Publicado como short report en Eur J Vasc Endovasc Surg 2009; 37: 297-9.

© 2009, ANGIOLOGÍA

## Introducción

---

La valoración actual de los aneurismas de aorta abdominal (AAA) asintomáticos se realiza únicamente con pruebas de imagen seriadas. Se ha descrito un incremento del crecimiento del AAA con el diámetro aórtico y la insuficiencia renal crónica, y una reducción de éste en pacientes diabéticos o con enfermedad arterial periférica (EAP) [1], pero la mayor parte de los AAA muestra patrones de crecimiento discontinuos y alterna períodos de expansión aguda con períodos variables e irregulares de estabilidad [2]. La expansión de AAA individuales es difícilmente predecible.

La indicación quirúrgica electiva se basa en el diámetro aórtico y la valoración del riesgo quirúrgico. Muchos AAA reparados de forma electiva nunca habrían llegado a romperse durante la vida del paciente, y algunos AAA pequeños tratados de forma conservadora crecerán hasta tamaños peligrosos cuando el paciente sea ya excesivamente añoso o frágil para ser un candidato factible para una exclusión electiva. Predecir la expansión del AAA sería de gran ayuda para indicar con precisión un tratamiento conservador, quirúrgico o endovascular en cada paciente individual y cada momento concreto, así como los mejores intervalos de seguimiento.

La inflamación parece desempeñar un papel esencial en la compleja patogénesis del AAA. Las células inflamatorias secretan citocinas dentro de la pared aórtica que estimulan las metaloproteasas y la degradación de la matriz extracelular [3,4]. Algunas de estas citocinas se vierten al torrente sanguíneo y pueden cuantificarse en sangre periférica. Estos marcadores inflamatorios séricos podrían reflejar la actividad del AAA en fases asintomáticas de la enfermedad. En la actualidad, la búsqueda de biomarcadores relacionados con AAA está en plena evolución, pero los estudios publicados aún son pequeños y poco concluyentes. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la proteína C reactiva (PCR), la alfa<sub>1</sub>-anti-

tripsina ( $\alpha_1$ -AT) y la lipoproteína(a) (Lp(a)) como indicadores biológicos de la actividad del AAA en una serie piloto.

## Pacientes y métodos

---

En octubre-diciembre de 2007 reclutamos 35 pacientes consecutivos portadores de un AAA infrarrenal asintomático, de diferentes tamaños: 30-39 mm, 40-49 mm y  $\geq 50$  mm. Excluimos a pacientes con AAA sintomáticos o inflamatorios, múltiples aneurismas asociados sincrónicos (torácico, femoral y poplíteo), y AAA de otras localizaciones (yuxtarenal, suprarrenal y toraco-abdominal). También excluimos a pacientes con procesos inflamatorios activos o infecciosos agudos, intervenciones quirúrgicas o traumatismos mayores en los 60 días previos, y medicación crónica antiinflamatoria o inmunosupresora.

Los pacientes con AAA de 30-39 mm son seguidos en nuestras consultas externas con revisión clínica y ecografía abdominal (ecógrafo Sonoline SL-2, Siemens) anuales. Los pacientes con AAA de 40-49 mm son controlados con tomografías computarizadas (TC) abdominopélvicas semestrales, realizadas en el Servicio de Radiodiagnóstico de nuestro centro. Los pacientes con AAA  $\geq 50$  mm se habían diagnosticado en su mayoría recientemente, el tamaño aórtico se confirmó con TC abdominopélvica y fueron ingresados para reparación electiva. Medimos los diámetros máximos transverso y anteroposterior de la aorta abdominal infrarrenal perpendiculares al eje aórtico.

Incluimos en el estudio 35 sujetos control procedentes de un programa de cribado de AAA en hombres de 65 años realizado en la comarca interior de Bizkaia (estudio PAV65). Entre éstos, seleccionamos aleatoriamente, mediante una secuencia de números al azar, 35 hombres con aorta infrarrenal no dilatada ( $< 30$  mm confirmado con ecografía abdominal).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de

nuestro centro y obtuvimos consentimiento informado de todos los pacientes y controles.

Obtuvimos una muestra de sangre periférica de cada paciente y control, y recogimos datos clínicos: factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo activo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia); comorbilidad cardíaca, pulmonar, renal o vascular, y medicación.

Los pacientes se consideraban hipertensos cuando recibían tratamiento (dieta o medicación) o registrábamos una presión arterial basal > 140/90 mmHg en dos ocasiones. Consideramos la presencia de diabetes mellitus cuando detectamos glucemia basal  $\geq 126$  mg/dL o los pacientes ya se estaban tratando (dieta, antidiabéticos orales e insulina). También utilizamos los criterios de colesterol total basal  $\geq 200$  mg/dL y/o LDL  $\geq 100$  mg/dL para el diagnóstico de hipercolesterolemia, o el paciente ya recibía medicación específica o una dieta supervisada. La enfermedad cardíaca incluía cardiopatía isquémica, valvular y arritmia. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se diagnosticó ante una FEV1 < 80% o diagnóstico y tratamiento específico previos. Establecimos el umbral para la presencia de insuficiencia renal crónica en concentraciones séricas de creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL. Diagnosticamos enfermedad arterial periférica cuando el paciente refería síntomas isquémicos y presentaba una exploración arterial anormal e índice tobillo-brazo (ITB) < 0,90. La presencia de enfermedad cerebrovascular incluía los antecedentes de accidente cerebrovascular mayor o menor o estenosis carotídea asintomática > 50%.

Registramos el diámetro aórtico en el momento de la extracción sanguínea y el crecimiento del AAA los 12 meses previos (mm de diferencia entre ecografías/TC actuales y un año antes), cuando éste estaba disponible.

Cuantificamos las concentraciones de PCR,  $\alpha_1$ -AT y Lp(a) en las muestras de sangre periférica de los pacientes y los controles. Las concentraciones plasmáticas de PCR y de Lp(a) se cuantificaron por

métodos inmunturbidimétricos (Roche Diagnostics) en un analizador modular. Los coeficientes de variación totales (CV) fueron < 3,9 y < 8,2%, respectivamente. El límite de sensibilidad de la PCR fue < 0,20 mg/L. La  $\alpha_1$ -AT se cuantificó con un método inmunonefelométrico en el analizador BNII (Dade Behring) y el CV fue < 4,8%.

Basados en los escasos estudios publicados sobre marcadores biológicos plasmáticos y AAA, calculamos un tamaño muestral de 25 pacientes para un error  $\alpha = 0,05$  y  $1-\alpha$  (poder estadístico) del 80%. Decidimos incrementar este tamaño muestral en un 40% para minimizar el impacto de posibles pérdidas de determinaciones séricas, en su recogida o procesamiento, y para mejorar el poder estadístico.

Realizamos un análisis estadístico descriptivo utilizando los valores media  $\pm$  DE para variables con distribución normal y mediana (rango intercuartílico p25-p75) para datos no paramétricos. Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad. Describimos los números absolutos y porcentajes para variables dicotómicas. Aplicamos tests paramétricos (chi al cuadrado de Pearson, test exacto de Fisher, *t* de Student) para la comparación de los grupos de pacientes y controles. El análisis dentro del grupo de pacientes con AAA se realizó con tests no paramétricos (tests de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, correlación de Spearman), regresión lineal y análisis multivariante con el ajuste de Bonferroni, utilizando el programa SPSS v. 15.0. Aceptamos una *p* significativa  $\leq 0,05$ .

## Resultados

Los 35 pacientes con AAA incluían 33 (94,3%) hombres y 2 (5,7%) mujeres. La edad media de este grupo era  $71 \pm 6,8$  años (54-83). El grupo control estaba compuesto por hombres de  $65 \pm 0,29$  años de edad (64-65). Las características clínicas de ambos grupos se detallan en la tabla I.

El diámetro medio de los AAA en el momento de la inclusión en el estudio era  $45 \pm 12$  (30-71) mm. Trece (37,2%) AAA medían 30-39 mm, 11 (31,4%) 40-49 mm y otros 11 (31,4%)  $\geq 50$  mm. Habíamos seguido 25 de estos AAA durante los 12 meses previos, que habían presentado un crecimiento medio de  $3,1 \pm 3,1$  (0-10) mm. Los 10 AAA restantes eran de reciente diagnóstico.

Perdimos una cuantificación de PCR en el procesamiento de las muestras sanguíneas de los 35 pacientes con AAA, y eliminamos del análisis otras cuatro determinaciones (una del grupo de AAA y tres de los controles), ya que presentaban valores excesivamente altos (18,8-59,1 mg/L), que consideramos podrían reflejar algún proceso inflamatorio agudo y podrían introducir un error. Así, incluimos en el análisis 33 y 32 determinaciones de PCR de los grupos AAA y control, respectivamente. También perdimos una cuantificación de  $\alpha_1$ -AT en el grupo control y dos de Lp(a) entre los 35 pacientes con AAA. La distribución no era normal para ninguna de las tres proteínas ( $p > 0,085$ ).

Las concentraciones séricas de PCR,  $\alpha_1$ -AT y Lp(a) eran significativamente más elevadas en el grupo de pacientes con AAA que en los sujetos control (Tabla II). Ajustado el análisis por edad, género y tabaquismo, la diferencia dejaba de ser significativa

**Tabla I.** Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad en los grupos de pacientes con AAA y control.

|                       | AAA (n = 35)        | Control (n = 35)    | p        |
|-----------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Edad                  | 71 +/- 6,8 (54-83)  | 65 +/- 0,29 (64-65) | < 0,0001 |
| Sexo (H/M)            | 33 (94,3%)/2 (5,7%) | 35 (100%)/0 (0%)    | 0,49     |
| Tabaquismo activo     | 12 (34,3%)          | 6 (17,1%)           | 0,1      |
| Hipertensión arterial | 20 (57,1%)          | 17 (48,6%)          | 0,47     |
| Diabetes mellitus     | 5 (14,3%)           | 6 (17,1%)           | 0,74     |
| Hipercolesterolemia   | 20 (57,1%)          | 17 (48,6%)          | 0,47     |
| Cardiopatía           | 7 (20%)             | 8 (22,9%)           | 0,77     |
| EPOC                  | 5 (14,3%)           | 2 (5,7%)            | 0,42     |
| IRC                   | 3 (8,6%)            | 0 (0%)              | 0,24     |
| EAP                   | 8 (22,9%)           | 1 (2,9%)            | 0,032    |
| ECV                   | 7 (20%)             | 0 (0%)              | 0,017    |
| Estatinas             | 17 (48,6%)          | 7 (20%)             | 0,012    |

EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; H/M: hombre/mujer; IRC: insuficiencia renal crónica.

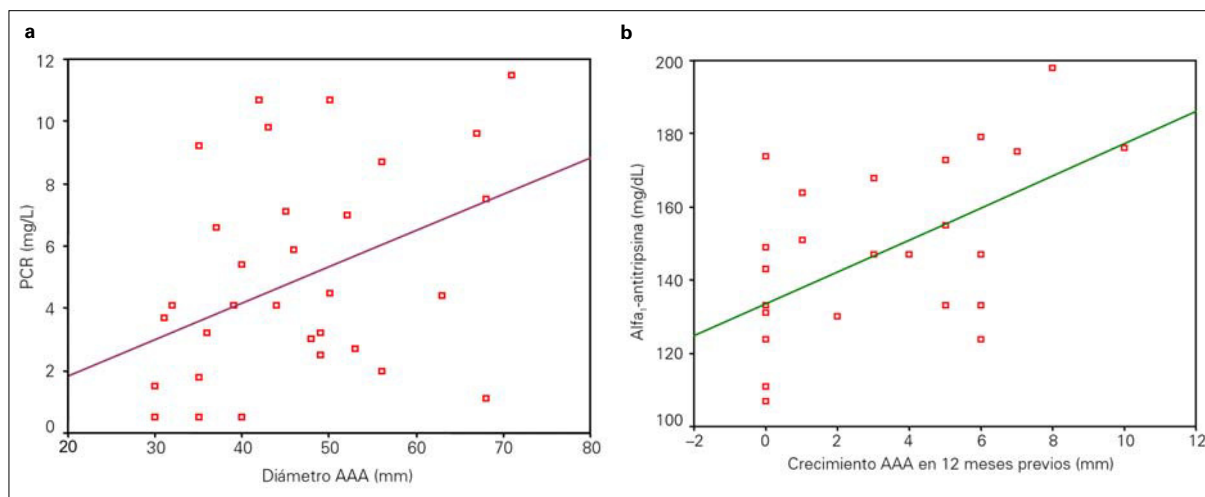
**Tabla II.** Concentraciones séricas (mediana, rango intercuartílico) de PCR,  $\alpha_1$ -AT y Lp(a) en los grupos de pacientes con AAA y control.

|                                  | AAA (n = 33-35)            | Control (n = 32-35)            | p        |
|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------|
| Proteína C reactiva (mg/L)       | 4,1 (1,9-7,3) <sup>a</sup> | 1,9 (0,5-5) <sup>b</sup>       | 0,026    |
| $\alpha_1$ -antitripsina (mg/dL) | 147 (131-168) <sup>c</sup> | 125,5 (114-135,5) <sup>d</sup> | < 0,0001 |
| Lipoproteína(a) (mg/dL)          | 47 (20-117,5) <sup>a</sup> | 27 (9-47) <sup>c</sup>         | 0,022    |

<sup>a</sup> n = 33; <sup>b</sup> n = 32; <sup>c</sup> n = 35; <sup>d</sup> n = 34.

para la PCR y era marginal para la  $\alpha_1$ -AT ( $p = 0,32$ , 0,06 y 0,05, respectivamente).

Las concentraciones de PCR eran muy diferentes entre los tres grupos de tamaño de los AAA ( $p = 0,046$ ). Encontramos una moderada correlación positiva entre la PCR sérica y el diámetro del AAA, con un patrón de regresión lineal (Tablas III y IV, Fig. a).



**Figura.** Gráficas de regresión lineal en el grupo de pacientes portadores de AAA: a) concentración sérica de PCR y diámetro del AAA ( $p = 0,015$ ); b) concentración sérica de  $\alpha_1$ -AT y expansión aórtica ( $p = 0,01$ ).

**Tabla III.** Correlaciones entre concentraciones séricas de PCR,  $\alpha_1$ -AT y Lp(a) y el diámetro y crecimiento aórticos en los pacientes portadores de AAA.

|                 | Proteína C reactiva |       | $\alpha_1$ -antitripsina |       | Lipoproteína(a)     |      |
|-----------------|---------------------|-------|--------------------------|-------|---------------------|------|
|                 | $r$                 | $p$   | $r$                      | $p$   | $r$                 | $p$  |
| Diámetro AAA    | 0,46 <sup>a</sup>   | 0,007 | 0,3 <sup>b</sup>         | 0,084 | 0,12 <sup>a</sup>   | 0,52 |
| Crecimiento AAA | 0,38 <sup>c</sup>   | 0,077 | 0,55 <sup>d</sup>        | 0,004 | -0,066 <sup>c</sup> | 0,76 |

$r$  = coeficiente de correlación. <sup>a</sup>  $n = 33$ ; <sup>b</sup>  $n = 35$ ; <sup>c</sup>  $n = 23$ ; <sup>d</sup>  $n = 25$ .

Solamente existía una tendencia hacia la correlación positiva entre la PCR sérica y el crecimiento del AAA ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,077$ ) (Tablas III y IV).

No existían diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ -AT entre los tres grupos de tamaño de AAA ( $p = 0,18$ ). Encontramos una correlación fuerte entre estas concentraciones y la expansión aórtica reciente, con un patrón de regresión lineal (Tabla III) (Fig. b).

Tampoco encontramos diferencias importantes en las concentraciones de Lp(a) en los tres grupos de tamaño de los AAA ( $p = 0,52$ ) ni correlaciones entre estas concentraciones y el diámetro del AAA o el crecimiento aórtico (Tablas III y IV).

No existía correlación entre los niveles de PCR,  $\alpha_1$ -AT o Lp(a) y el diámetro aórtico en el grupo control ( $p = 0,73$ ,  $0,71$  y  $0,22$ , respectivamente).

La toma de estatinas reducía significativamente las concentraciones séricas de PCR en nuestra muestra ( $p = 0,017$ ). Ningún otro

factor de riesgo cardiovascular ni comorbilidad influía en estas concentraciones. Las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ -AT y Lp(a) no se veían influidas por ninguno de los factores analizados (Tabla V). Estos hallazgos se mantenían en el análisis multivariante ( $p = 0,036$  para estatinas y PCR).

## Discusión

Estudios previos han especulado con la participación de los reactantes de fase aguda en la progresión del AAA [5]. La PCR es un marcador inflamatorio reconocido, habitualmente sintetizado por los hepatocitos

**Tabla IV.** Regresión lineal (ajustada por edad, género y tabaquismo activo) entre concentraciones séricas de PCR,  $\alpha_1$ -AT y Lp(a) y el diámetro y crecimiento aórticos en los pacientes portadores de AAA.

|   | Proteína C reactiva |      |          | $\alpha_1$ -antitripsina |      |          | Lipoproteína(a)     |       |          |
|---|---------------------|------|----------|--------------------------|------|----------|---------------------|-------|----------|
|   | $\beta$             | ES   | <i>p</i> | $\beta$                  | ES   | <i>p</i> | $\beta$             | ES    | <i>p</i> |
| Diámetro AAA  | 1,3 <sup>a</sup>    | 0,48 | 0,015    | 0,11 <sup>b</sup>        | 0,09 | 0,22     | 0,04 <sup>a</sup>   | 0,02  | 0,12     |
| Crecimiento AAA   | 0,13 <sup>c</sup>   | 0,21 | 0,56     | 0,06 <sup>d</sup>        | 0,02 | 0,01     | -0,006 <sup>c</sup> | 0,009 | 0,54     |
| $\beta$ = coeficiente $\beta$ no estandarizado; ES: error estándar. <sup>a</sup> <i>n</i> = 33; <sup>b</sup> <i>n</i> = 35; <sup>c</sup> <i>n</i> = 23; <sup>d</sup> <i>n</i> = 25. |                     |      |          |                          |      |          |                     |       |          |

en respuesta al daño tisular o a una infección, aunque también puede ser producido en el seno de placas ateroescleróticas [6]. La PCR plasmática es muy estable, tiene una larga vida media y variación circadiana mínima [6]. Su cuantificación es fácil y barata. La concentración normal de PCR es < 5 mg/L. Los niveles de 5-10 mg/L suelen asociarse a procesos inflamatorios crónicos. Puede aumentar a 10-50 mg/L ante infección vírica, infarto agudo de miocardio (IAM), traumatismo, intervención quirúrgica, neoplasia o estrés, hasta 200 mg/L ante procesos inflamatorios activos e infección bacteriana, e incluso más en caso de infecciones graves [7]. Las concentraciones séricas > 3 mg/L se han asociado a un riesgo aumentado e independiente de desarrollar enfermedad arterial periférica (EAP), a la gravedad y progresión de ésta, y a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares e incluso mortalidad [6-8]. También se han establecido como factor de riesgo independiente para el desarrollo de AAA –odds ratio (OR) 1,1– [9]. Pocos estudios han analizado la asociación entre PCR y AAA, y sus resultados son heterogéneos. En 1987 se describió por primera vez una elevación de PCR plasmática en pacientes con AAA asintomático pendientes de intervención quirúrgica electiva comparados con pacientes con enfermedad oclusiva aortoiliaca [10]. Por el contrario, recientemente, Dawson no encontró diferencias significativas entre las concentraciones de PCR de pacientes con AAA y sujetos control [3]. Do-

**Tabla V.** Análisis univariante de posibles factores de confusión que pudieran afectar a las concentraciones séricas de PCR,  $\alpha_1$ -AT y Lp(a) en los pacientes portadores de AAA. Se muestran los valores *p*.

|  | PCR   | $\alpha_1$ -AT | Lp(a) |
|--|-------|----------------|-------|
| Sexo (H/M)   | 0,11  | 0,52           | 0,31  |
| Tabaquismo activo  | 0,061 | 0,27           | 0,30  |
| Hipertensión arterial  | 0,077 | 0,76           | 0,41  |
| Diabetes mellitus  | 0,12  | 0,54           | 0,22  |
| Hipercolesterolemia  | 0,2   | 0,92           | 0,83  |
| Cardiopatía  | 0,3   | 0,71           | 0,30  |
| EPOC   | 0,27  | 0,74           | 0,11  |
| IRC  | 0,68  | 0,68           | 0,90  |
| EAP  | 0,25  | 0,46           | 0,71  |
| ECV  | 0,37  | 0,51           | 0,24  |
| Estatinas  | 0,017 | 0,54           | 0,97  |
| $\alpha_1$ -AT: alfa <sub>1</sub> -antitripsina; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; H/M: hombre/mujer; IRC: insuficiencia renal crónica; Lp(a): lipoproteína(a); PCR: proteína C reactiva. |       |                |       |

manovits describió niveles de PCR significativamente más elevados en pacientes con AAA sintomáticos o rotos frente a AAA asintomáticos. No encontró corre-

lación entre la concentración de PCR y el diámetro aórtico en AAA sintomáticos, pero concentraciones basales más elevadas se asociaban a rotura aórtica tardía en AAA asintomáticos [5]. Lindholt no encontró ninguna correlación entre los niveles de PCR y el diámetro o crecimiento del AAA [11]. Norman describió concentraciones mayores de PCR en pacientes con AAA de 40-54 mm (mediana 3,5 mg/L) comparados con AAA de 30-39 mm (mediana 2,6 mg/L), pero los niveles más elevados no se asociaban a expansión rápida ( $\geq 3$  mm/año) [12]. Vainas confirmó esta asociación entre la PCR sérica y el diámetro de AAA asintomáticos en un grupo de 39 pacientes ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,002$ ), y encontró ARNm de PCR en el 25% de las muestras tisulares aórticas, lo que sugiere que puede ser producida por macrófagos y células musculares lisas de la pared del AAA [13]. Haro encontró una correlación positiva significativa entre las concentraciones de PCR plasmática y el diámetro de AAA asintomáticos ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,05$ ), con un patrón de regresión lineal [14]. La concentración mediana de PCR en su grupo de 67 AAA era de 4,11 mg/L. No encontró ningún factor que influyera en los niveles plasmáticos de PCR entre los factores de riesgo cardiovascular y la comorbilidad, ni siquiera la toma de estatinas. Concluyó que sus hallazgos ofrecían nuevas pruebas de la participación de la inflamación sistémica en el desarrollo del AAA, aunque no podía establecer su papel en la progresión futura de la enfermedad [14]. En el presente trabajo confirmamos la asociación entre la concentración sérica de PCR y el diámetro del AAA, pero no hemos podido encontrar una correlación fiable con el crecimiento aórtico reciente.

Las estatinas tienen efectos pleiotrópicos además de hipolipidemiantes, que incluyen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, reducen la expresión de metaloproteasas y mejoran la función endotelial, y así reducen la remodelación destructiva de la pared aórtica [15-16]. El tratamiento con estatinas podría participar en la prevención y/o estabilización de los AAA [15,17]. Se ha descrito una disminución

de los niveles de PCR plasmática con la toma de estatinas, confirmado en nuestro estudio [8,16].

El mantenimiento de la pared vascular implica un recambio lento de proteínas del tejido conectivo. El desarrollo del AAA se asocia a un incremento en la actividad de elastasas y colagenasas, que alteran las tasas de degradación y redistribución de fibras de elastina y colágeno de la capa media [18]. La  $\alpha_1$ -AT es el inhibidor de proteasas circulante más abundante y el mayor inhibidor de la elastasa. Es un reactante de fase aguda, sintetizado principalmente por hepatocitos, y también participa como proteína señal para la expresión de citocinas proinflamatorias [19]. Los niveles séricos elevados de  $\alpha_1$ -AT se han relacionado con el desarrollo futuro de AAA [20]. Los péptidos de elastina séricos parecen ser predictivos de expansión aneurismática, pero las concentraciones elevadas de complejos elastasa- $\alpha_1$ -AT, un reflejo de elastolisis incrementada, no muestran correlación con el diámetro ni el crecimiento aórticos [18,21]. Lindholt encontró una correlación positiva significativa entre  $\alpha_1$ -AT y la expansión del AAA ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,05$ ), sin asociación con el diámetro aórtico ( $p = 0,32$ ) [21]. La concentración plasmática mediana de  $\alpha_1$ -AT en sus 36 pacientes con AAA era de 139 mg/dL. Confirmamos estos hallazgos en nuestro estudio. El hecho de que las concentraciones de  $\alpha_1$ -AT se relacionen con el crecimiento del AAA, pero no su tamaño, puede reflejar que AAA de dimensiones similares pueden presentar estadios muy diferentes de la enfermedad, con elastolisis aguda, degradación de la pared y expansión, o estabilidad, con escasa actividad y bajo riesgo de complicaciones relacionadas con el AAA. Descartamos la posibilidad de que las concentraciones de  $\alpha_1$ -AT fueran un reflejo del daño pulmonar inducido por el tabaco, como se ha descrito recientemente [22-23]; el tabaquismo activo y la EPOC no han actuado como factores de confusión en nuestra muestra.

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática estructuralmente similar a la LDL excepto por una apolipo-

proteína(a) adicional. Su expresión plasmática se considera transmitida como rasgo autosómico dominante y las concentraciones apenas se ven influidas por la edad, el sexo, la dieta o los fármacos hipolipidémicos [24-25]. Las concentraciones de Lp(a) varían ampliamente en una población dada, pero permanecen notablemente estables en un individuo concreto. Aún no se ha establecido exactamente su función fisiológica, pero se considera asociada a la síntesis y reparación tisular; proporciona colesterol y fosfolípidos para la biogénesis de la membrana, el crecimiento y la proliferación celulares [24,26]. Sin embargo, sobre el endotelio intacto ejerce un efecto trombogénico y aterogénico. La Lp(a) elevada (> 30 mg/dL) se considera un factor de riesgo independiente y un marcador de enfermedad coronaria, cerebrovascular y de progresión de la EAP [24,26-9]. También puede incrementar la susceptibilidad para el desarrollo de la dilatación aórtica a través del daño intimal inicial. Algunos autores han encontrado concentraciones significativamente elevadas de Lp(a) en pacientes con AAA comparados con sujetos control, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular y la carga aterosclerótica, con valores medianos de 16-51 mg/dL en pacientes con AAA y 5-16 mg/dL en controles [25-26,29]. La Lp(a) se ha correlacionado negativamente con los péptidos derivados de elastina en pacientes con AAA asintomático de gran tamaño, y se ha sugerido que la Lp(a) inhibe la elastólisis, probablemente a través de la inhibición de la plasmina y, consecutivamente, la MMP-9 [28]. Sin embargo, la Lp(a) no ha demostrado ser útil para la valoración de la actividad del AAA en nuestro estudio. Lindholt tampoco encontró ninguna correlación entre la Lp(a) y el diámetro o crecimiento aórticos. Concluyó que los lípidos parecen ejercer un papel menor en la patogénesis y la progresión de la enfermedad aneurismática [29].

Nuestro estudio se ve limitado por un tamaño muestral reducido y una evaluación retrospectiva del crecimiento aórtico. Éste se ha recogido con métodos de imagen ecográficos y tomográficos. La ecografía abdominal ha demostrado ser suficientemente fiable para el diagnóstico y seguimiento de AAA, con un margen de error en la medición del diámetro aórtico, respecto de la TC abdominopélvica de  $\pm 2$  mm [30], y es la prueba de imagen de elección en el control de los AAA muy pequeños (3-3,9 mm). El diseño del presente trabajo ha sido adecuado para el objetivo exploratorio de esta experiencia piloto, que ayuda a enfocar el subsiguiente ensayo prospectivo, a gran escala y en nuestro medio, con el que completar nuestros resultados iniciales y obtener conclusiones más definitivas.

En conclusión, la concentración de  $\alpha_1$ -antitripsina en suero parece prometedora como marcador biológico del crecimiento del AAA. Conjuntamente, con parámetros de uso actual para la valoración del AAA, como el diámetro aórtico, la tasa de crecimiento y la presencia de síntomas, la concentración sérica de  $\alpha_1$ -antitripsina podría convertirse en un indicador útil de la actividad del AAA y ayudar en la toma de decisiones para un tratamiento individualizado. Con el fin de determinar su valor predictivo y aplicabilidad clínica real, se ha iniciado un estudio observacional prospectivo a gran escala. La PCR muestra cierta correlación con el tamaño del AAA, pero se ve influida por la toma de estatinas. No se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de nuestros resultados, y se precisa de una investigación prospectiva adicional con una muestra de pacientes y controles mayor. La lipoproteína(a) no ha demostrado utilidad alguna en la valoración de la actividad del AAA y se descarta como potencial marcador biológico.



## Bibliografía

- Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, Rodríguez L, Baquer M, Barba A. Growth rate and associated factors in small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 231-6.
- Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, De la Fuente N, Vivien B, Barba A. Analysis of expansion patterns in 4-4.9 cm abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2008; 22: 37-44.
- Dawson J, Cockerill GW, Choke E, Belli AM, Loftus I, Thompson MM. Aortic aneurysms secrete interleukin-6 into the circulation. *J Vasc Surg* 2007; 45: 350-6.
- Wills A, Thompson MM, Crowther M, Sayers RD, Bell PRF. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms -cellular and biochemical mechanisms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 391-400.
- Domanovits H, Schillinger M, Müllner M, Hölzenbein T, Janata K, Bayegan K, et al. Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2002; 163: 297-302.
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004; 116: 9S-16S.
- Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 34: 18-22.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE investigators: effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
- Wanhainen A, Bergqvist D, Boman K, Nilsson TK, Rutegard J, Björck M. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: a population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg* 2005; 41: 390-6.
- Powell JT, Muller BR, Greenhalgh RM. Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1987; 28: 528-30.
- Lindholt JS, Erlandsen EJ, Henneberg EW. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2001; 88: 1472-5.
- Norman P, Spencer CA, Lawrence-Brown MM, Jamrozik K. C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation* 2004; 110: 862-6.
- Vainas T, Lubbers T, Stassen FRM, Herngreen SB, Van Diejen-Visser M, Bruggeman CA, et al. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurysmal tissue. *Circulation* 2003; 107: 1103-5.
- Haro-Mirallas J, Medina-Maldonado FJ, Martínez-Aguilar E, Flórez-González A, Varela-Casariago C, Acín F. Relación del tamaño del aneurisma de aorta abdominal asintomático con los niveles plasmáticos de proteína C reactiva. *Angiología* 2007; 59: 111-20.
- Hobbs SD, Claridge MWC, Quick CRG, Day NE, Bradbury AW, Wilmink ABM. LDL cholesterol is associated with small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 618-22.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (Suppl III): III39-43.
- Schouten O, Van Laanen JH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrün M, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 21-6.
- Wilson KA, Lindholt JS, Hoskins PR, Heickendorff L, Vammen S, Bradbury AW. The relationship between abdominal aortic aneurysm distensibility and serum markers of elastin and collagen metabolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 175-8.
- Elzouki AN, Rydén Ahlgren A, Länne T, Sonesson B, Eriksson S. Is there a relationship between abdominal aortic aneurysms and alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ)? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 149-54.
- Engström G, Börner G, Lindblad B, Janzon L, Lindgärde F. Incidence of fatal or repaired abdominal aortic aneurysm in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 337-41.
- Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc* 2000; 20: 281-5.
- Senn O, Russi EW, Schindler C, Imboden M, Von Eckardstein A, Brandli O, et al. Circulating alpha-1-antitrypsin in the general population: determinants and association with lung function. *Respir Res* 2008; 9: 35.
- Higashimoto Y, Yamagata Y, Taya S, Iwata T, Okada M, Ishiguchi T, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: similarities and differences. *Respirology* 2008; 13: 128-33.
- Maeda S, Abe A, Seishima K, Makino A, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78: 145-50.
- Norrard O, Ängquist KA, Dahlen G. High concentrations of Lp(a) lipoprotein in serum are common among patients with abdominal aortic aneurysms. *Inter Angio* 1988; 7: 46-9.
- Papagrigorakis E, Iliopoulos D, Asimacopoulos PJ, Safi HJ, Weilbaecher DJ, Ghazzaly KG, et al. Lipoprotein(a) in plasma, arterial wall and thrombus from patients with aortic aneurysm. *Clin Gen* 1997; 52: 262-71.
- Lindholt JS, Heegaard NHH, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. Smoking, but not lipids, lipoprotein(a) and antibodies against oxidised LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 51-6.
- Petersen E, Wagberg F, Ängquist KA. Does lipoprotein(a) in-

- hibit elastolysis in abdominal aortic aneurysms? Eur J Vasc Endovasc Surg 2003; 26: 423-8.
29. Schillinger M, Domanovits H, Ignatescu M, Exner M, Bayegan K, Sedivy R, et al. Lipoprotein(a) in patients with aortic aneurysmal disease. J Vasc Surg 2002; 36: 25-30.
30. Wanhainen A, Bergqvist D, Björck M. Measuring the abdominal aorta with ultrasonography and computed tomography –difference and variability. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002; 24: 428-34.

*EVALUATION OF C-REACTIVE PROTEIN, ALPHA1-ANTITRYPSIN AND LIPOPROTEIN(A) AS POTENTIAL BIOMARKERS ASSOCIATED WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM GROWTH*

**Summary.** Introduction. Current assessment of asymptomatic infrarenal abdominal aortic aneurysms (AAA) is done solely with serial image techniques. We try to find a useful serological biomarker of AAA activity with potential prognostic value. Patients and methods. We obtained peripheral blood samples from 35 AAA patients (13 3-3.9 cm AAA; 11 4-4.9 cm AAA; 11  $\geq$  5 cm AAA) and 35 controls. We quantified the serum concentration of C-reactive protein (CRP), alpha1-antitrypsin and lipoprotein(a). We registered: clinical data, aortic diameter (ultrasound/CT) at the time of blood sample harvest, and AAA growth in the previous 12 months. We analysed the correlation between each protein and the aortic diameter and growth, using Mann-Whitney, Kruskal-Wallis and Spearman's tests and linear regression. Results. The AAA patients were mostly male (n = 33; 94.3%) and aged  $71 \pm 6.8$  (54-83) years. The AAA diameter (n = 35) was  $45 \pm 12$  (30-71) mm, with expansion (n = 25)  $3.1 \pm 3.1$  (0-10) mm/previous year. The levels of the three proteins were significantly higher in the AAA patients compared to the controls: CRP 4.1 (1.9-7.3) v. 1.9 (0.5-5) mg/L (p = 0.026); alpha1-antitrypsin 147 (131-168) v. 125.5 (114-135.5) mg/dL (p < 0.0001); lipoprotein(a) 47 (20-117.5) v. 27 (9-47) mg/dL (p = 0.022). We found positive correlations CRP-AAA diameter (r = 0.46; p = 0.007) and alpha1-antitrypsin-AAA growth (r = 0.55; p = 0.004), but no association between lipoprotein(a) and AAA diameter or expansion (p > 0.52). CRP concentrations were influenced by statin intake (p = 0.036). There were no correlations for any of the proteins in the control group (p > 0.22). Conclusions. Alpha1-antitrypsin seems promising as a biomarker of AAA activity. CRP shows correlation with AAA size, but is influenced by statin intake. Lipoprotein(a) has not proved useful. [ANGIOLOGÍA 2009; 61: 119-31]

**Key words.** Abdominal aortic aneurysm. Alpha1-antitrypsin. Aortic growth. Biomarkers. CRP. Lipoprotein(a).